Пембролізумаб у лікуванні недрібноклітинного раку легені

Рак легені посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності не лише в Україні, а й у світі. Протягом останніх десятиліть активно проводились дослідження, присвячені таргетній терапії та імунотерапії при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ), за результатами яких вдалось істотно покращити результати лікування хворих із цією онкологічною патологією.

Зазвичай імунна система розпізнає пухлинні клітини та знищує їх, проте ухилення від імунної відповіді не дозволяє організму надати ефективну протипухлинну відповідь. Експресія молекул, які є інгібіторами імунної відповіді, відіграє ключову роль в імунному ухиленні при НДРЛ.

Ліганд програмованої клітинної смерті 1 (programmed cell death-1 ligand 1 – PD-L1) та рецептор програмованої клітинної смерті (PD-1) широко досліджувались при НДРЛ. Відомо, що зв'язування PD-1 та PD-L1 пригнічує протипухлинну цитотоксичну відповідь Т-лімфоцитів, це дає змогу пухлинній клітині залишитись поза увагою імунної системи. Блокада PD-1 та/або PD-L1, навпаки, дозволяє зробити пухлину «видимою» для власних імунних клітин і досягти вираженого протипухлинного ефекту.

Пембролізумаб (Кітруда®, MK3475) – гуманізоване IgG4 моноклональне антитіло з високою афінністю селективно до PD-1, що дозволяє йому блокувати шлях PD-1/PD-L1. За результатами серії клінічних досліджень KEYNOTE, пембролізумаб показав виражену протипухлинну активність у пацієнтів з НДРЛ та прийнятний профіль токсичності (як у режимі монотерапії, так і в комбінації з хіміотерапією).

Монотерапія. Вивчення пембролізумабу як монотерапії при НДРЛ проводилось в рамках трьох досліджень III фази: KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042 (табл.). Дослідження III фази KEYNOTE-010 дозволило затвердити пембролізумаб (2 мг/кг) як терапевтичну опцію для пацієнтів з поширеним НДРЛ, які вже отримували протипухлинне лікування. Загальна виживаність (ЗВ) була достовірно вищою при терапії пембролізумабом у дозі 2 мг/кг, ніж доцетакселом (відношення ризиків – ВР – 0,71; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,58-0,88; p=0,0008), та при збільшенні дозування пембролізумабу до 10 мг/кг порівняно з доцетакселом (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49-0,75; p <0,0001).

Зважаючи на істотну відмінність ефективності лікування пембролізумабом серед пацієнтів з експресією PD-L1 ≥50%, було проведено дослідження саме за участю цієї категорії хворих на НДРЛ – KEYNOTE-024. Відмінність від попередніх досліджень полягала у призначенні пембролізумабу у монотерапії у першій лінії, яку порівнювали зі стандартним режимом хіміотерапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) була достовірно вищою у групі пембролізумабу порівняно з групою хіміотерапії (ВР 0,50; 95% ДІ 0,37-0,68; p <0,001). Перевага поширювалась у тому числі і на ЗВ як при первинному аналізі даних (ВР 0,60; 95% ДІ 0,41-0,89; p=0,005), так і при його перегляді після більш тривалого спостереження (ВР 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86; p=0,002). Отриманий позитивний результат слугував підґрунтям для затвердження пембролізумабу (200 мг) як першої лінії терапії хворих на поширений НДРЛ при експресії PD-L1 ≥50%. Результати дослідження KEYNOTE-024 було підтверджено у дослідженні KEYNOTE-042.

Хіміотерапія у комбінації з пембролізумабом. За відсутності специфічних мутацій, що можуть бути використані для призначення таргетної терапії, платиновмісні режими хіміотерапії є стандартом першої лінії лікування при НДРЛ. Зважаючи на те що пембролізумаб має прийнятний профіль токсичності, не вищий за токсичність стандартних режимів системної протипухлинної терапії, їх комбінація у першій лінії лікування може бути цілком обґрунтованою. Хіміотерапія чинить не лише прямий цитотоксичний вплив на пухлинні клітини, а й на імунну регуляцію шляхом дії на Т-клітини та індукує експресію PD-L1. Це дає підстави припускати наявність синергічної протипухлинної дії хіміотерапії у комбінації з пембролізумабом.

KEYNOTE-189 – дослідження III фази, яке включало пацієнтів з неплоскоклітинним метастатичним НДРЛ. Хворі, які додатково до хіміотерапії отримували пембролізумаб, мали достовірно кращі показники ВБП (ВР 0,52; 95% ДІ 0,43-0,64; p <0,001) та 12-місячної виживаності (ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,64; p <0,001). Позитивний вплив пембролізумабу на ЗВ був продемонстрований незалежно від рівня експресії PD-L1 (хоча певні переваги у хворих з експресією PD-L1 ≥50% були зареєстровані). Це означає, що будь-які пацієнти з неплоскоклітинним НДРЛ можуть отримувати в першій лінії системну протипухлинну терапію в комбінації з пембролізумабом.

Терапевтичний ефект пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у першій лінії у пацієнтів з плоскоклітинним метастатичним НДРЛ вивчали у дослідженні III фази KEYNOTE-407. Як і у KEYNOTE-189, подовження ВБП (ВР 0,56; 95% ДІ 0,45-0,70; p <0,001) та ЗВ (ВР 0,64; 95% ДІ 0,49-0,85; p <0,001) відмічалось незалежно від рівня експресії PD-L1.

Зважаючи на отримані результати, пембролізумаб у комбінації зі стандартними режимами хіміотерапії є схемою першої лінії лікування, якій має надаватись перевага у пацієнтів з метастатичним НДРЛ при рівні експресії PD-L1 <50%. Для хворих із рівнем експресії PD-L1 ≥50% поєднання хіміотерапії з пембролізумабом або монотерапія пембролізумабом є більш ефективними, ніж лише хіміотерапія. Наразі відсутні результати досліджень, у яких безпосередньо порівнювали б ці два варіанти лікування, тому вибір між ними має бути персоналізованим, здійснюватися з урахуванням потенційних ризиків і переваг для кожного конкретного пацієнта.

Метастатичне ураження головного мозку є характерним проявом поширеного НДРЛ, який розвивається у 25-40% хворих. Цей прояв НДРЛ зазвичай є протипоказанням для включення до більшості клінічних досліджень (у тому числі KEYNOTE). У одноцентровому дослідженні II фази вивчали роль пембролізумабу у лікуванні хворих з меланомою або НДРЛ, які мали вторинне ураження головного мозку. Включені пацієнти мали експресію PD-L1, не мали неврологічної симптоматики або не потребували терапії кортикостероїдами. З 18 хворих у групі НДРЛ у 4 було досягнуто повної ремісії, у 2 – часткової тривалої ремісії. Отримані дані є недостатніми для поширення такого терапевтичного підходу у клінічній практиці, тому роль пембролізумабу при НДРЛ з метастатичним ураженням головного мозку потребує подальших досліджень.

Пацієнти похилого віку. K. Nosaki та співавт. (2019) висвітлюють це питання на основі узагальненого аналізу результатів досліджень KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042. Загалом результат був аналогічним отриманим даним у більш молодих пацієнтів. Пембролізумаб не тільки покращує ЗВ хворих віком старше 75 років з поширеним НДРЛ порівняно з хіміотерапією, а також є більш безпечним. Вищу ефективність пембролізумабу у пацієнтів похилого віку отримано у разі експресії PD-L1 ≥50%.

Побічні явища. У більшості випадків побічні явища (ПЯ), пов'язані з застосуванням пембролізумабу, були нетяжкими. До них належали підвищена втомлюваність, зниження апетиту, висип, діарея, нудота. ПЯ 3-4 ступеня тяжкості спостерігали у 9,5-26,6% хворих, які отримували пембролізумаб у монотерапії. Аналогічний показник при застосуванні хіміотерапії становив 35,0-53,3%. Для пембролізумабу характерні специфічні ПЯ, які пов'язані з впливом на PD-1/PD-L1 та імунотерапією. Найбільш частими з них є гіпота гіпертиреоїдизм, пневмоніт, коліт, панкреатит, шкірні та інфузійні реакції. Імуноасоційовані ПЯ 3-4 ступеня тяжкості трапляються у менш ніж 2% хворих, летальні випадки – менше ніж у 1% (переважно внаслідок пневмоніту).

Пневмоніт – фокальне або дифузне запалення легеневої паренхіми без інфекційної складової. Приблизно у третини хворих немає жодних симптомів на момент діагностики пневмоніту (від 9 днів до 19 міс від початку лікування пембролізумабом), пацієнти можуть скаржитися на кашель та задишку.

Висновки. Застосування пембролізумабу дозволяє істотно покращити результати лікування пацієнтів з поширеним НДРЛ. Це особливо важливо для хворих, які не мають мутацій, що можуть піддаватись таргетній терапії. Предметом подальших досліджень залишаються питання доцільності застосування пембролізумабу з метою консолідації після хіміопроменевого лікування пацієнтів з III стадією НДРЛ, а також неоад'ювантного та ад'ювантного лікування при I-III стадії у пацієнтів, які є кандидатами на хірургічне втручання. Загалом пембролізумаб має прийнятний профіль токсичності, наявність специфічних ПЯ (у тому числі пневмоніту) слід враховувати при проведенні імунотерапії. Похилий вік не є протипоказанням до проведення імунотерапії. При виборі оптимальної схеми протипухлинного лікування слід враховувати низку особливостей (у тому числі супутню патологію, характеристики онкологічного процесу та вік).

Підготувала ***Олена Поступаленко***

Таблиця. **Пембролізумаб у режимі монотерапії при НДРЛ**

Дослідження (фаза)	n, осіб	Попередня терапія	Групи	Загальна частка відповіді на терапію,% (95% довірчий інтервал)		Медіана виживаності без прогресування, міс (95% довірчий інтервал)		Медіана загальної виживаності, міс (95% довірчий інтервал)		Медіана тривалості відповіді на терапію, міс	
				Разом	PD-L1 ≥50%	Разом	PD-L1 ≥50%	Разом	PD-L1 ≥50%	Разом	PD-L1 ≥50%
KEYNOTE-010 (III)	1034	Так	Пем 2 мг/кг маси тіла Пем 10 мг/кг Доцетаксел	18,0% (14,1-22,5) 18,5% (14,5-23,0) 9,3% (6,5-12,9)	30,2% (22,7-38,6) 29,1% (22,0-37,1) 7,9% (4,1-13,4)	3,9 (3,1-4,1) 4,0 (2,7-4,3) 4,0 (3,1-4,2)	5,0 (4,0-6,5) 5,2 (4,1-8,1) 4,1 (3,6-4,3)	10,4 (9,4-11,9) 12,7 (10,0-17,3) 8,5 (7,5-9,8)	14,9 (10,4-ДВ) 17,3 (11,8-ДВ) 8,2 (6,4-10,7)	ДВ ДВ 6	ДВ ДВ 8
KEYNOTE-024 (III)	305	Ні	Пем 200 мг Хіміотерапія	–	44,8% (36,8-53,0) 27,8 (20,8-35,7)	–	10,3 (6,7-ДВ) 6,0 (4,2-6,2)	–	30,0 (18,3-ДВ) 14,2 (9,8-19,0)	–	ДВ 6,3
KEYNOTE-042 (III)	1274	Ні	Пем 200 мг Хіміотерапія	5,4 (4,3-6,2) 6,5 (6,3-7,0)	7,1 (5,9-9,0) 6,4 (6,1-6,9)	ДВ	ДВ	16,7 (13,9-19,7) 2,1 (11,3-13,3)	20,0 (15,4-24,9) 12,2 (10,4-14,2)	ДВ	ДВ

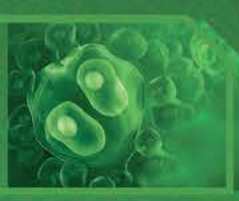
Пем – пембролізумаб; ДВ – дані відсутні.

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

- У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).
- У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.
- Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберраціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.
- Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:
  - III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
  - метастатичного захворювання.
- Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

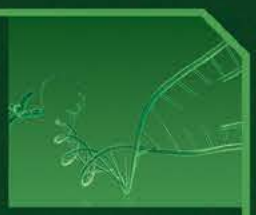
- Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.
- Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.
- Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinona, MCC).



- Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.

- Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.

- Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



- Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:
  - солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
  - колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

- Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.
- Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.
- В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 (≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

- У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.

- Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.
- Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

- Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

- Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.

КІТРУДА®*
(пембролізумаб) 100 мг

НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ***

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. *Допоміжні речовини:* L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до злегка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток. pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання:** *Меланома.* Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. *Недрібноклітинний рак легень.* Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %], що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберраціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберрацій. Дрібноклітинний рак легень Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. *Плоскоклітинний рак голови та шиї.* Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1], що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.* Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової цитередуктивної терапії. *Уротеліальна карцинома.* Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю.* Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіцитї механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. *Рак шлунку.* Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. *Рак шийки матки.* Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. *Гепатоцелюлярна карцинома.* Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. *Карцинома клітин Меркеля.* Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). *Нирково-клітинний рак.* Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renall Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: З мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Таке 24 годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °С). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флакони об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05. 05. 2020. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** На основі даних досліджень, наведених у зносках 1-10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: 1. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 0: 1-7, 2019. **2.** Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540-1550. **3.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833. **4.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-2092. **5.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015-1026. **6.** Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. **7.** Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphom. Clinical Oncology 35, no. 19, 2017 2125-2132. **8.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10; 4 (5): e180013. **9.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522-5522. **10.** Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keyrote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. **11.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

MSD
MSD Oncology

ТОВ «МСД Україна»,
адреса: 03038, м. Київ,
БЦ «Горизонт Парк»,
вул. М. Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80;
факс: +38 (044) 393-74-81.

Цей матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00067
Матеріал затверджений: травень 2020.
Матеріал придатний до: травень 2021.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com.
Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80
або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com.
Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.